

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AmBisome liposomal 50 mg proszek do sporządzania dyspersji do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu AmBisome liposomal zawiera 50 mg amfoterycyny B (*Amphotericinum B*) w liposomach. Po rozpuszczeniu stężenie amfoterycyny B wynosi 4 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza (900 mg w każdej fiolece).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania dyspersji do infuzji.
Żółty liofilizat w postaci spieczonej lub proszku, bez widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AmBisome liposomal jest wskazany do stosowania w leczeniu wymienionych niżej zakażeń grzybiczych.

- Leczenie ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych.
- Empiryczne leczenie w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe określenie wywołującej zakażenie bakterii lub wirusa.

Do zakażeń skutecznie leczonych produktem leczniczym AmBisome liposomal należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormikoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, leishmanioza trzewna.

AmBisome liposomal nie należy stosować w leczeniu pospolitych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie dodatknych wyników prób skórnych lub badań serologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu AmBisome liposomal w poszczególnych wskazaniach.

NIE stosować produktu AmBisome liposomal wymiennie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi amfoterycynę B.

Układowe i (lub) głębokie zakażenia grzybicze (w tym aspergiloza, kandydoza, kryptokokoza)

Zwykle leczenie zaczyna się od podawania dawki dobowej 3,0 mg/kg mc., a w razie konieczności stopniowo zwiększa się dawkę do 5,0 mg/kg mc, przez minimum 14 dni. Dawkę amfoterycyny B w liposomach (AmBisome liposomal) należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Mukormikoza

W przypadku podejrzenia lub potwierdzonego zakażenia leczenie należy rozpocząć od dawki 5 do 10 mg/kg mc., podawanej raz na dobę. Pacjentom z zajęciem mózgu lub po przeszczepieniu narządu należy podawać dawkę 10 mg/kg mc., raz na dobę. Należy unikać powolnego zwiększania dawki. Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie. Cykle leczenia do 56 dni są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej, dłuższe okresy podawania leku mogą być konieczne w leczeniu głębokich zakażeń lub przedłużających się cyklach chemioterapii lub neutropenii. Dawki większe niż 5 mg/kg mc. i aż do 10 mg/kg mc. były stosowane w badaniach klinicznych oraz w praktyce klinicznej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu AmBisome liposomal w leczeniu mukormikozy w tych większych dawkach są ograniczone, zatem należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka indywidualnie dla pacjenta, w celu określenia czy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają znane zwiększone ryzyko toksyczności związanej z większymi dawkami produktu AmBisome liposomal (patrz punkt 4.4).

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Leczenie indukcyjne (14 dni) dużą dawką w kryptokokowym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych związanym z zakażeniem HIV:

- w dniu 1. **jednorazowa** dawka 10 mg/kg mc. produktu AmBisome liposomal, w skojarzeniu z 100 mg/kg mc./dobę flucytozyny i 1200 mg/dobę flukonazolu;
- przez kolejne 14 dni - kontynuacja leczenia flucytozyną 100 mg/kg mc. oraz flukonazolem 1200 mg podawanymi raz na dobę.

Leczenie podtrzymujące:

- po 2. tygodniowym okresie leczenia indukcyjnego pacjenci powinni otrzymywać flukonazol w dawce 800 mg na dobę przez 8 tygodni, a następnie
- po 8. tygodniach - flukonazol w dawce 200 mg na dobę, według uznania lekarza prowadzącego.

Leishmanioza trzewna

Pacjenci z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym: należy podawać dawkę 3 mg/kg mc. raz na dobę w dniach 1.-5., 14. i 21.

Pacjenci z zaburzeniami odporności: należy podawać dawkę 4 mg/kg mc. raz na dobę w dniach 1.-5., 10., 17., 24., 31. i 38.

Empiryczne leczenie gorączki u pacjentów z neutropenią

Leczenie należy rozpocząć od dawki 3 mg/kg mc., podawanej raz na dobę, przez 10 do 14 dni lub do czasu ustąpienia neutropenii.

Dzieci i młodzież

Prowadzono badania kliniczne produktu AmBisome liposomal u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat. Dawkę oblicza się, podobnie jak dla dorosłych, w przeliczeniu na kilogram masy ciała.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu AmBisome liposomal u noworodków (w 1. miesiącu życia).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmian wielkości dawki ani częstotliwości dawkowania.

Niewydolność nerek

W badaniach klinicznych produkt AmBisome liposomal podawano pacjentom ze stwierdzoną w wywiadzie niewydolnością nerek, stosując dobowe dawki wynoszące od 1 do 5 mg/kg mc., bez konieczności zmiany dawkowania ani częstości podawania (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Brak danych umożliwiających określenie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

AmBisome liposomal należy podawać w infuzji dożylniej przez 30 do 60 minut i uważnie obserwować pacjenta. Jeśli dawka jest większa niż 5 mg/kg mc./dobę, zaleca się infuzję dożylną trwającą 2 godziny (patrz punkt 4.4). Zalecane stężenie amfoterycyny B jako produkt AmBisome liposomal do podawania w infuzji dożylniej wynosi od 0,20 mg/ml do 2,00 mg/ml.

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia i rozcieńczenia produktu przed podaniem: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, chyba że w opinii lekarza występuje zagrożenie życia pacjenta, a produktem AmBisome liposomal jest jedynym możliwym do zastosowania lekiem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Notowano reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne w związku z podawaniem produktu AmBisome liposomal w infuzji dożylniej. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna, należy natychmiast przerwać infuzję. U tego pacjenta nie należy w przyszłości stosować produktu AmBisome liposomal.

Podczas podawania produktów leczniczych zawierających amfoterycynę B, w tym produktu AmBisome liposomal, wystąpić mogą inne ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8).

Pomimo że reakcje związane z infuzją dożylną nie są zazwyczaj ciężkie, należy pamiętać o środkach, jakie należy przedsięwziąć w celu zapobiegania takim reakcjom lub konieczności ich leczenia u pacjentów otrzymujących produkt AmBisome liposomal. Informowano, że zmniejszenie szybkości infuzji (do około 2 godzin) lub podawanie standardowych dawek difenhydraminy, paracetamolu, petydyny i (lub) hydrokortyzonu było skuteczne w leczeniu reakcji związanym z infuzją dożylną lub zapobieganiu im.

Wykazano znacznie mniejszą toksyczność, szczególnie nefrotoksyczność, amfoterycyny B w liposomach (AmBisome liposomal) niż w postaci konwencjonalnej. Niemniej jednak podczas leczenia mogą występować reakcje niepożądane ze strony nerek.

W badaniach porównawczych, w których produkt AmBisome liposomal podawano w dawce 3 mg/kg mc./dobę i w większych dawkach (5, 6 lub 10 mg/kg mc./dobę), w grupach otrzymujących większe dawki stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania podwyższonego stężenia kreatyniny, hipokaliemii i hipomagnezemii.

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów, szczególnie potasu i magnezu, w surowicy oraz kontrolować czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. W trakcie leczenia produktem AmBisome liposomal konieczne może być uzupełnianie potasu, ze względu na ryzyko hipokaliemii. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie zmniejszenie wydolności nerek lub pogorszenie innych parametrów, należy rozważyć zmniejszenie dawki, przerwanie lub zakończenie leczenia. Zgłaszano przypadki hiperkaliemii (niektóre z nich prowadzące do arytmii serca i zatrzymania akcji serca). Większość z nich wystąpiła u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a w niektórych przypadkach po uzupełnieniu potasu u pacjentów z hipokaliemią w wywiadzie. W związku z tym przed rozpoczęciem

leczenia i w jego trakcie należy sprawdzić czynność nerek oraz oznaczyć stężenie potasu. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie, u których stwierdzono już niewydolność nerek, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki o działaniu nefrotoksycznym (patrz punkt 4.5).

U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B (w postaci kompleksu z deoksycholanem sodu) w trakcie lub tuż po przetoczeniu masy leukocytarnej obserwowano objawy ostrego toksycznego uszkodzenia płuc. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy infuzjami tych leków i kontrolę czynności płuc.

Produkt AmBisome liposomal zawiera sacharozę

Podczas leczenia pacjentów chorych na cukrzycę należy pamiętać, że każda fiolka produktu AmBisome liposomal zawiera około 900 mg sacharozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt AmBisome liposomal zawiera sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu AmBisome liposomal. Tym niemniej wiadomo, że niżej wymienione leki wchodzi w interakcje z amfoterycyną B i mogą wykazywać interakcje z produktem AmBisome liposomal.

Leki o działaniu nefrotoksycznym. Równoczesne podawanie produktu AmBisome liposomal z innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym, np. cyklosporyną, antybiotykami aminoglikozydowymi i pentamidyną, może zwiększać u niektórych pacjentów nefrotoksyczność polekową. Jednakże u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu cyklosporynę i (lub) antybiotyki aminoglikozydowe, produkt AmBisome liposomal charakteryzował się znacznie mniejszym działaniem nefrotoksycznym niż amfoterycyna B. U pacjentów otrzymujących produkt AmBisome liposomal w skojarzeniu z lekami o działaniu nefrotoksycznym zaleca się regularne monitorowanie czynności nerek.

Kortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) i diuretyki. Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami, kortykotropiną lub diuretykami (pętlowymi lub tiazydowymi) może pogłębiać hipokaliemię.

Glikozydy naparstnicy. Hipokaliemia w przebiegu leczenia produktem AmBisome liposomal może nasilać działania toksyczne glikozydów naparstnicy.

Leki zwiotczające mięśnie. Hipokaliemia w przebiegu leczenia produktem AmBisome liposomal może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie (np. tubokuraryny).

Leki przeciwgrzybicze. Podczas skojarzonego stosowania z flucytozyną mogą nasilać się działania toksyczne flucytozyny, prawdopodobnie na skutek zwiększenia wychwytu komórkowego i (lub) zaburzenia wydalania nerkowego tego leku.

Leki przeciwnowotworowe. Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnowotworowymi może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego, skurczu oskrzeli i niedociśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwnowotworowymi.

Przetoczenia masy leukocytarnej. U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B (w postaci kompleksu z deoksycholanem sodu) w trakcie lub tuż po przetoczeniu masy leukocytarnej obserwowano objawy ostrego toksycznego uszkodzenia płuc. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy infuzjami tych leków i kontrolę czynności płuc.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania produktu AmBisome liposomal u kobiet w ciąży. Produkt AmBisome liposomal można stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, kiedy możliwe korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia dla matki i płodu.

Amfoterycynę B w postaci konwencjonalnej stosowano z powodzeniem w leczeniu układowych zakażeń grzybiczych u kobiet w ciąży. Wprawdzie nie obserwowano wpływu na płód, jednak za małą liczbą opisanych przypadków nie umożliwia potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania produktu AmBisome liposomal u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt AmBisome liposomal przenika do mleka karmiących matek. Podejmując decyzję o karmieniu piersią podczas stosowania leku AmBisome liposomal, należy uwzględnić: możliwe zagrożenia dla dziecka, korzyści z karmienia piersią wynikające dla dziecka oraz korzyści dla matki ze stosowania produktu AmBisome liposomal.

Płodność

W badaniach działania teratogennego, wykonanych na szczurach i królikach, stwierdzono, że produkt AmBisome liposomal nie wykazuje działania teratogennego u tych gatunków (patrz także punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu AmBisome liposomal na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i (lub) obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niektóre z opisanych poniżej działań niepożądanych produktu AmBisome liposomal mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Wiadomo, że leczenie amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej często wywołuje działania niepożądane.

Podsumowanie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane powiązano ze stosowaniem produktu AmBisome liposomal, na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania ustalono na podstawie analizy zbiorczych danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 688 pacjentów leczonych produktem AmBisome liposomal, nie jest znana częstość działań niepożądanych uzyskanych w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Przyjęto następującą klasyfikację częstości występowania:

bardzo często	($\geq 1/10$)
często	(od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często	(od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: małopłytkowość

Częstość nieznana: niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcja anafilaktyczna
Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hipokaliemia
Często: hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, hiperkaliemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy
Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz
Częstość nieznana: nagłe zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność
Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty
Często: biegunka, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Choroby skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka
Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle pleców
Częstość nieznana: rhabdomyoliza (związana z hipokaliemią), bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów lub bóle kości)

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zwiększenie stężenia kreatyniny oraz mocznika we krwi
Częstość nieznana: niewydolność lub zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: dreszcze, gorączka
Często: ból w klatce piersiowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Gorączka i dreszcze są najczęściej występującymi reakcjami związanymi z podawaniem produktu AmBisome liposomal w infuzji. Rzadziej występujące reakcje związane z infuzją mogą obejmować co najmniej jeden z następujących objawów: uczucie ucisku lub ból w klatce piersiowej, duszność, skurcz oskrzeli, uderzenia gorąca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów, bóle pleców lub bóle kości). Objawy te szybko ustępują po przerwaniu infuzji i mogą nie występować podczas podawania kolejnych dawek lub gdy szybkość infuzji jest mniejsza (podawanie dłużej niż przez 2 godziny). Zapobiegać reakcjom związanym z infuzją można

również podając dawkę próbną. Jednak w razie wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, może być konieczne trwałe odstawienie produktu AmBisome liposomal (zapobieganie lub leczenie reakcji związanych z infuzją – patrz punkt 4.4).

W dwóch badaniach porównawczych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów leczonych produktem AmBisome liposomal, częstość reakcji związanych z infuzją była istotnie mniejsza niż u pacjentów leczonych amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej lub w postaci kompleksu lipidowego (ABLC).

W danych zbiorczych uzyskanych w randomizowanych badaniach klinicznych, w których porównywano leczenie produktem AmBisome liposomal z leczeniem amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej u ponad 1000 pacjentów, opisywane reakcje niepożądane były łżejsze i występowały rzadziej u pacjentów leczonych produktem AmBisome liposomal niż u pacjentów leczonych amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej.

Wpływ na nerki

U większości pacjentów, otrzymujących dożylnie amfoterycynę B w postaci konwencjonalnej, wystąpiły objawy nefrotoksyczności. W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania nefrotoksycznego działania produktu AmBisome liposomal (którego miarą jest ponad dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu do wartości przed leczeniem) była w przybliżeniu o połowę mniejsza od częstości opisywanej podczas stosowania amfoterycyny B w postaci konwencjonalnej w postaci kompleksu lipidowego (ABLC).

Zakłócenia pomiarów stężenia fosforu w surowicy

Może wystąpić fałszywie dodatnie podwyższone stężenie fosforanów w surowicy, jeśli próbki pochodzące od pacjentów leczonych produktem AmBisome liposomal analizowane są z użyciem odczynnika PHOSm (np. stosowanego w systemach Beckman Coulter, m.in. w analizatorze Synchron LX20). Jest to metoda stosowana do ilościowego oznaczania stężenia fosforu nieorganicznego w ludzkiej surowicy, osoczu lub moczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono toksyczności produktu AmBisome liposomal w wyniku ostrego przedawkowania.

W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie. Należy dokładnie kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym czynność nerek i wątroby, stężenie elektrolitów w osoczu i parametry hematologiczne. Hemodializa lub dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację amfoterycyny B.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych dodatkowych informacji dotyczących przedawkowania w szczególnych grupach pacjentów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki
Kod ATC: J02A A01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Amfoterycyna B jest makrocyclicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym wytwarzanym przez promieniowce *Streptomyces nodosus*. Liposomy są zamkniętymi, kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z różnych substancji amfifilowych, np. fosfolipidów. Fosfolipidy w roztworach wodnych układają się w dwuwarstwową błonę. Lipofilowe właściwości amfoterycyny B umożliwiają jej wbudowanie się w lipidową błonę liposomów.

Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybostatyczne lub grzybobójcze w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych, oraz od wrażliwości komórek grzyba. Uważa się, że lek działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności umożliwiającej swobodny przepływ znacznej liczby niewielkich cząsteczek. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli, uważa się, że uszkodzenie komórek ludzkich i komórek grzyba po podaniu amfoterycyny B może mieć podobny mechanizm.

Mikrobiologia

Amfoterycyna B, przeciwgrzybiczy składnik produktu AmBisome liposomal, wykazuje *in vitro* silne działanie przeciw wielu gatunkom grzybów. Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbki do badań mikrobiologicznych i innych odpowiednich badań laboratoryjnych (serologicznych, histopatologicznych), w celu określenia wrażliwości patogenów chorobotwórczych. Leczenie można rozpocząć przed uzyskaniem wyników posiewów i innych badań laboratoryjnych, jednak niezwłocznie po uzyskaniu wyników leczenie przeciwzakaźne należy odpowiednio dostosować.

Wrażliwość niektórych szczepów może różnić się zależnie od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie, dlatego ważne są lokalne informacje dotyczące wrażliwości, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacje zawarte w tabeli 1 i 2 stanowią wytyczną pomagającą określić prawdopodobieństwo wrażliwości drobnoustrojów na działanie produktu AmBisome liposomal. Tak, jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakaźnych, zidentyfikowano szczepy kliniczne o zmniejszonej wrażliwości na AmBisome liposomal.

Badania wrażliwości drożdżaków i grzybów zarodnikowych wykonano zgodnie z metodologią Podkomitetu do Spraw Oznaczania Wrażliwości Przeciwgrzybiczej Europejskiego Komitetu do Spraw Oznaczania Lekowrażliwości (ang. Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, AFST-EUCAST; <https://www.eucast.org/astoffungi/methodsinantifungalsusceptibilitytesting>) [AFST-EUCAST, Lass-Flörl i in., Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(10):3637-41]. W tabeli 1 i 2 podano dane dotyczące wrażliwości *in vitro* (wartości MHK/MIC 90).

Tabela 1. Wrażliwość drożdżaków *in vitro* na produkt AmBisome liposomal

Gatunki	Liczba szczepów	Zakres [µg/ml]
<i>Candida</i>		
<i>Candida albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>Candida glabrata</i>	18	0,5-1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>Candida krusei</i>	19	0,5-2
<i>Candida lusitanae</i>	9	0,06-0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1

<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Inne		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25

Tabela 2. Wrażliwość grzybów zarodnikowych *in vitro* na produkt AmBisome liposomal

Gatunki	Liczba szczepów	Zakres [µg/ml]
<i>Aspergillus species</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>Aspergillus terreus</i>	34	2-4
<i>Aspergillus flavus</i>	21	1-4
<i>Aspergillus niger</i>	13	1-2
<i>Mucormycetes*</i>		
<i>Rhizomucor species</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia species</i>	17	0,5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus species</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor species</i>	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella species</i>	4	0,5-4
Inne		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium species</i>	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

* Ze względu na ostatnie zmiany w systematyce termin "zygomikozy" został zastąpiony przez "mukormikozy".

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu AmBisome liposomal potwierdzono wieloma badaniami klinicznymi w leczeniu systemowych zakażeń grzybiczych, w terapii empirycznej u pacjentów z neutropenią niewiadomego pochodzenia i w leczeniu leishmaniozy trzewnej. Wśród badań znalazły się porównawcze, randomizowane badania produktu AmBisome liposomal *versus* amfoterycyna B w postaci konwencjonalnej, stosowanych w potwierdzonych zakażeniach grzybami *Aspergillus* i *Candida*. Skuteczność obu produktów leczniczych była jednakowa. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci z gorączką neutropeniczną, u których podejrzewano zakażenie grzybicze, wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych wykazały, że produkt AmBisome liposomal podawany w dawce 3 mg/kg m.c./dobę jest równie skuteczny, jak amfoterycyna B w postaci konwencjonalnej. Skuteczność produktu AmBisome liposomal w leczeniu leishmaniozy trzewnej

została jednoznacznie potwierdzona na dużej populacji pacjentów zarówno z prawidłowo funkcjonującym układem odporności, jak i z zaburzeniami odporności.

Inwazyjne zakażenia grzybami strzępkowymi (ang. Invasive Filamentous Fungal Infections, IFFI) w tym szczepami *Aspergillus spp.*

Skuteczność produktu AmBisome liposomal wykazano w dużych, prospektywnych, randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z zaburzeniami odporności, głównie dorosłych i dzieci (>30. dnia życia) z neutropenią z udowodnionym lub prawdopodobnym IFFI (badanie AmBiLoad). Pacjentów obserwowano przez 12 tygodni. Standardowa dawka 3 mg/kg mc./dobę (N=107) była porównywana z dawką nasycającą 10 mg/kg mc./dobę (N=94) stosowaną przez 14 dni leczenia. W zmodyfikowanej analizie grupy leczonej zgodnie z założeniami (ang. *intent-to-treat*) korzystne współczynniki całkowitej odpowiedzi obserwowano u 50% pacjentów w grupie dawki standardowej oraz u 46% pacjentów w grupie leczenia dawką nasycającą. Różnice nie były znaczące statystycznie. Średni czas do ustąpienia gorączki był zbliżony w grupie dawki standardowej i nasycającej (odpowiednio 6 i 5 dni). Dwanaście tygodni po podaniu pierwszej dawki produktu AmBisome liposomal przeżycie wynosiło 72% w grupie dawki standardowej i 59% w grupie dawki nasycającej, różnica ta nie była znamienna statystycznie.

Inwazyjna drożdżycza

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielonarodowym, typu *non-inferiority* badaniu klinicznym u dorosłych i dzieci produkt AmBisome liposomal (3 mg/kg mc./dobę) był równie skuteczny jak mykafungina [100 mg/dobę (masa ciała >40 kg) lub 2 mg/kg mc./dobę (masa ciała ≤40 kg)] jako lek pierwszego wyboru w leczeniu drożdżycy i drożdżycy inwazyjnej. Produkt AmBisome liposomal i mykafunginę podawano średnio przez okres 15 dni. Korzystne współczynniki odpowiedzi całkowitej wynosiły 89,5% (170/190) w grupie produktu AmBisome liposomal i 89,6% (181/202) w grupie mykafunginy (analiza zgodna z protokołem) (Kuse i in., Lancet 2007;369:1519-27). Badanie przeprowadzone w podgrupie dzieci i młodzieży, do której należeli pacjenci od urodzenia, w tym noworodki urodzone przedwcześnie, wykazało liczbowo większą odpowiedź w grupie leczonej produktem AmBisome liposomal we wszystkich grupach wiekowych dzieci, z wyjątkiem przedwcześnie urodzonych. Korzystne współczynniki odpowiedzi całkowitej wynosiły: 88,1% (37/42) dla produktu AmBisome liposomal i 85,4% (35/41) dla mykafunginy (analiza grupy zgodnej z protokołem) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9):1-7).

Inwazyjne mukormikozy

Brak dużych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu w mukormikozie.

Przeprowadzono pilotażowe badanie z 20 pacjentami porównujące produkt AmBisome liposomal podawany sam *versus* produkt AmBisome liposomal podawany z deferazyroksem. Ogólne korzyści (przeżycie, stabilizacja kliniczna, poprawa radiologiczna) w 30. i 90. dniu wynosiły 6/9 (67%) i 5/9 (56%) w grupie otrzymującej sam produkt AmBisome liposomal (średnia dawka 8 mg/kg mc./dobę) w porównaniu do produktu AmBisome liposomal z deferazyroksem [2/11 (18%) w dniu 30. i 90.]. W retrospektywnym badaniu obejmującym okres powyżej 15 lat oceniono 59 pacjentów z chorobami hematologicznymi z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormikozą (zygomikozą). Leczenie było skuteczne u 18 pacjentów (37%): dziewięciu z 39 pacjentów, którzy otrzymali konwencjonalną amfoterycynę B (23%) i 7 z 12 pacjentów, którzy otrzymali produkt AmBisome liposomal (58%) odpowiedziało na leczenie (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14). Przeprowadzone prospektywne, pilotażowe badanie, w którym stosowano dużą dawkę produktu AmBisome liposomal oraz zabieg chirurgiczny (przeprowadzony u 71% pacjentów), związane było z 36% ogólnym odsetkiem odpowiedzi w 4. tygodniu i 45% w 12. tygodniu oraz podwojeniem stężenia kreatyniny u 40% pacjentów (przemijające u 63%) (Lanternier F et al., J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3116–3123).

Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów zakażonych HIV **Badanie AMBITION**

W randomizowanym, otwartym, wielkośrodkowym badaniu III fazy oceniano leczenie oparte na jednorazowej dużej dawce produktu AmBisome liposomal, w porównaniu do grupy kontrolnej (7-dniowe leczenie oparte na stosowaniu deoksycholanu amfoterycyny B), w leczeniu kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego z zakażeniem HIV. Do badania włączono i zrandomizowano 844 pacjentów z zakażeniem HIV, którzy doświadczyli pierwszego epizodu kryptokokowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zdiagnozowanego na podstawie pozytywnego wyniku barwienia tuszem India lub testu antygenowego na kryptokokozę (test metodą przepływu bocznego CrAg, ang. CrAg lateral flow assay) z próbki pobranego płynu mózgowo-rdzeniowego.

Pacjenci zostali zrandomizowani (1:1) otrzymując jednorazową dawkę (10 mg/kg mc.) produktu AmBisome liposomal oraz flucytozynę (100 mg/kg mc./dobę) i flukonazol (1200 mg/dobę) podawanym przez 14 dni lub otrzymując deoksycholan amfoterycyny B (1 mg/kg mc./dobę) oraz flucytozynę (100 mg/kg mc./dobę) przez 7 dni, a następnie flukonazol (1200 mg/dobę) w dniach od 8. do 14. Po 2-tygodniowym okresie leczenia wstępnego wszyscy pacjenci otrzymywali flukonazol w dawce 800 mg na dobę przez 8 tygodni, a następnie w dawce 200 mg na dobę. Leczenie przeciwwirusowe zostało rozpoczęte, wznowione lub zmienione na nowe innym lekiem pomiędzy 4. a 6. tygodniem i było wybrane zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Analiza pierwszorzędowa została przeprowadzona w populacji pacjentów leczonych zgodnie z zamiarem leczenia (ang. intention-to-treat) (n=814), która objęła wszystkich pacjentów zrandomizowanych, którzy nie spełniali kryteriów późnego wyłączenia. Pierwszorzędom punktem końcowym był zgon z jakiegokolwiek przyczyny, po 10 tygodniach od randomizacji; badanie zostało zaplanowane z zamiarem wykazania równoważności (ang. non-inferiority) przy 10-punktowo-procentowym marginesie. Po 10 tygodniach zgłoszono zgon u 101 pacjentów (24,8%; 95% przedział ufności [CI]; 20,7 do 29,3) w grupie leczonej produktem AmBisome liposomal oraz u 117 pacjentów (28,7%; 95% CI; 24,4 do 33,4) w grupie kontrolnej (różnica, -3,9 punktów procentowych); górna granica jednostronnego 95% przedziału ufności wynosiła 1,2 punkty procentowe (w granicach równoważności; $p < 0,001$ dla równoważności). Klirens grzybiczy z płynu mózgowo-rdzeniowego wynosił $-0,40 \log_{10}$ jednostek tworzących kolonie [ang. colony forming units (CFU)] na mililitr na dobę w grupie liposomalnej amfoterycyny B oraz $-0,42 \log_{10}$ CFU na mililitr na dobę w grupie kontrolnej.

Profil bezpieczeństwa obserwowany w tej populacji był zgodny z ogólnym profilem bezpieczeństwa produktu AmBisome liposomal

To badanie zostało przeprowadzone na populacji afrykańskiej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu AmBisome liposomal, określono na podstawie wartości całkowitego stężenia amfoterycyny B w osoczu u chorych na raka pacjentów z gorączką i neutropenią oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymywali produkt AmBisome liposomal w infuzji dożylniej trwającej jedną godzinę w dawce od 1,0 do 7,5 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 do 20 dni. Profil farmakokinetyczny amfoterycyny B w liposomach (AmBisome liposomal) różni się istotnie od opisywanego w literaturze profilu amfoterycyny B w konwencjonalnych postaciach. Po podaniu produktu AmBisome liposomal stężenie amfoterycyny B w osoczu (C_{max}) i biodostępność (AUC_{0-24}) są większe niż po podaniu amfoterycyny B w konwencjonalnej postaci.

Wchłanianie

Po pierwszej i po ostatniej dawce stwierdzono następujące zakresy (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) parametrów farmakokinetycznych amfoterycyny B po podaniu produktu AmBisome liposomal:

C_{max} :	7,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 3,8$) do 83,7 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 43,0$)
$T_{1/2}$:	6,3 h ($\pm 2,0$) do 10,7 h ($\pm 6,4$)

AUC ₀₋₂₄ :	27 µg·h/ml (± 14) do 555 µg·h/ml (± 311)
Klirens (Cl):	11 ml/h/kg mc. (± 6) do 51 ml/h/kg mc. (± 44)
Objętość dystrybucji (V _{ss}):	0,10 l/kg mc. (± 0,07) do 0,44 l/kg mc. (± 0,27)

Nie zawsze minimalne i maksymalne wartości farmakokinetyczne osiągnięte są po podaniu odpowiednio najmniejszej i największej dawki. Po podaniu produktu AmBisome liposomal amfoterycyna B szybko osiąga stan stacjonarny (zwykle w ciągu 4 dni).

Dystrybucja

Po podaniu pierwszej dawki produktu AmBisome liposomal farmakokinetyka ma przebieg nieliniowy, tzn. stężenie amfoterycyny B w surowicy jest wyższe niż wynikałoby to z podanej dawki. Sądzi się, że ta nieproporcjonalna odpowiedź na dawkę jest spowodowana wysyceniem układu siateczkowo-śródbłonkowego amfoterycyną B. Po wielokrotnym podawaniu dawki 1 do 7,5 mg/kg mc./dobę nie dochodziło do istotnej kumulacji leku w osoczu. Objętość dystrybucji w 1. dniu i w stanie stacjonarnym wskazuje na rozległą dystrybucję produktu AmBisome liposomal w tkankach.

Metabolizm

Nie są znane szlaki przemian metabolicznych amfoterycyny B i produktu AmBisome liposomal. Ze względu na rozmiar liposomów nie dochodzi do przesączania kłębuszkowego i wydalania przez nerki amfoterycyny B w liposomach, dzięki czemu nie dochodzi do oddziaływania amfoterycyny B z komórkami kanalików dystalnych, a działanie nefrotoksyczne jest mniejsze niż obserwowane po podaniu konwencjonalnych postaci amfoterycyny B.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu produktu AmBisome liposomal końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2β}) amfoterycyny B wynosił około 7 godzin. Nie prowadzono badań dotyczących wydalania produktu AmBisome liposomal.

Niewydolność nerek

Nie wykonano zgodnych z wymogami badań wpływu niewydolności nerek na farmakokinetykę produktu AmBisome liposomal. Dane świadczą o tym, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów poddawanych hemodializie lub zabiegom filtracyjnym. Należy jednak unikać podawania produktu AmBisome liposomal podczas zabiegu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności podprzewlekłej, prowadzonych na psach (1 miesiąc), królikach (1 miesiąc) i szczurach (3 miesiące) otrzymujących dawki terapeutyczne oraz na innych gatunkach otrzymujących dawki od 1 do 3 mg/kg mc./dobę produktu AmBisome liposomal, stwierdzono działanie nefro- i hepatotoksyczne oraz małopłytkowość. Są to znane działania toksyczne amfoterycyny B.

Wykazano, że produkt AmBisome liposomal nie powoduje działania mutagennego w komórkach bakterii ani ssaków.

Nie wykonano badań działania rakotwórczego produktu AmBisome liposomal.

Nie stwierdzono działań niepożądanych na czynności rozrodcze u samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona (HSPC)
Distearoilofosfatydyloglicerol, w postaci soli sodowej (DSPG)
Cholesterol

Sacharoza
Alfa-tokoferol
Disodowy bursztynian sześciowodny
Sodu wodorotlenek
Kwas solny (2,5 M)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego AmBisome liposomal nie należy mieszać z innymi lekami oprócz podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności produktu AmBisome liposomal po rozpuszczeniu

W związku z tym, że produkt nie zawiera środków konserwujących – z mikrobiologicznego punktu widzenia AmBisome liposomal należy zużyć natychmiast po rozpuszczeniu w wodzie lub rozcieńczeniu roztworem glukozy.

Odpowiedzialność za warunki oraz okres przechowywania leku po otwarciu, a przed podaniem pacjentowi, ponosi osoba podająca lek.

Okres ważności po rozpuszczeniu produktu AmBisome liposomal w wodzie do wstrzykiwań

24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, jeśli produkt leczniczy był rozpuszczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Roztwór może być przechowywany w warunkach, w których zachowuje potwierdzoną stabilność chemiczną i fizyczną, tj.:

- w fiolkach szklanych: 24 godziny w temperaturze 25±2°C lub do 7 dni w temperaturze 2°C-8°C;
- w strzykawkach polipropylenowych: do 7 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Nie przechowywać częściowo wykorzystanych fiolek do dalszego użycia.

Okres ważności produktu AmBisome liposomal po rozcieńczeniu roztworem glukozy

Przechowywanie w workach infuzyjnych PVC lub POEs (poliolefinowe) – według danych zawartych w poniższej tabeli.

Tabela 3: Stabilność produktu po rekonstytucji wodą do wstrzykiwań oraz po dalszym rozcieńczeniu roztworem glukozy (w workach PVC lub poliolefinowych)

Rozpuszczalnik	Stopień rozcieńczenia	Stężenie amfoterycyny B [mg/ml]	Okres ważności w temperaturze 2°C-8°C	Okres ważności w temperaturze 25±2°C
5% roztwór glukozy (D5W)	1 w 2	2,0	7 dni	48 godzin
	1 w 8	0,5	7 dni	48 godzin
	1 w 20	0,2	4 dni	24 godziny
10% roztwór glukozy (D10W)	1 w 2	2,0	48 godzin	72 godziny
20% roztwór glukozy (D20W)	1 w 2	2,0	48 godzin	72 godziny

Przechowywać w workach infuzyjnych PVC lub POEs (poliolefinowe) w temperaturze 25±2°C lub 2°C-8°C. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

AmBisome AmBisome liposomal proszek do sporządzania dyspersji do infuzji

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Więcej informacji na temat przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana o pojemności 15 ml, 20 ml lub 30 ml, zabezpieczona korkiem gumowym, kapsłem aluminiowym i plastikowym flipem, W tekturowym pudełku znajduje się:

1 fiolka AmBisome liposomal + 1 filtr membranowy Acrodisc w blisterze
lub

10 fiolek AmBisome liposomal + 10 filtrów membranowych Acrodisc w blisterach.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

PRZED PRZYSTĄPIENIEM DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU NALEŻY DOKŁADNIE PRZECZYTAĆ PONIŻSZY TEKST

NIE stosować produktu AmBisome wymiennie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi amfoterycynę B.

Wyłącznie odpowiednio przeszkolony personel powinien sporządzać roztwór produktu AmBisome liposomal.

Roztwór produktu AmBisome liposomal należy sporządzać używając jałowej wody do wstrzykiwań (bez środka bakteriostatycznego) oraz rozcieńczać wyłącznie roztworem glukozy do infuzji (5%, 10% lub 20%).

Użycie innych roztworów niż zalecane lub zawartość środka bakteriostatycznego (np. alkoholu benzyłowego) może spowodować wytrącanie się z roztworu cząstek produktu AmBisome liposomal.

Ze względu na NIEZGODNOŚĆ, nie rozpuszczać produktu AmBisome liposomal z roztworami soli ani nie rozcieńczać go roztworami soli, ani nie podawać przez wkłucie dożylnie, którym uprzednio podawano roztwór soli, chyba że kaniulę do podawania dożylnego przepłukano potem roztworem glukozy do infuzji. Jeśli nie jest to możliwe, produkt AmBisome liposomal należy podawać przez odrębne wkłucie dożylnie.

NIE mieszać produktu AmBisome liposomal z innymi lekami ani elektrolitami.

Podczas przygotowywania roztworu należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ ani produkt AmBisome liposomal, ani płyny, których należy używać do sporządzania i rozcieńczania koncentratu, nie zawierają środków konserwujących ani bakteriostatycznych.

Sporządzanie roztworu zawierającego 50 mg amfoterycyny B

1. Do jednej fiołki produktu AmBisome liposomal dodać 12 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w celu uzyskania zawiesiny o stężeniu amfoterycyny B wynoszącym 4 mg/ml.

2. NATYCHMIAST po dodaniu wody FIOŁKĘ SILNIE WSTRZĄSAĆ przez 30 sekund, aby uzyskać dokładnie wymieszaną zawiesinę AmBisome liposomal. Sprawdzić, czy jeszcze są widoczne cząstki stałe i nadal wstrząsać, aż do uzyskania jednordownej zawiesiny. Nie podawać, jeśli zaobserwuje się wytrącanie stałych cząsteczek substancji obcej.

3. Obliczyć, jaką objętość sporządzonej zawiesiny produktu AmBisome liposomal (4 mg/ml) należy następnie rozcieńczyć (patrz tabela poniżej).

4. Roztwór do infuzji uzyskuje się przez rozcieńczenie sporządzonej zawiesiny produktu AmBisome liposomal roztworem glukozy do infuzji (5%, 10% lub 20%) o objętości od jednej (1) do dziewiętnastu (19) części, co daje ostateczne stężenie w zalecany zakresie od 2,00 mg/ml do 0,20 mg/ml amfoterycyny B w liposomach (patrz tabela poniżej).

5. Nabrać do jałowej strzykawki wyliczoną objętość sporządzonej zawiesiny produktu AmBisome liposomal. Posługując się dołączonym do opakowania filtrem 5 µm, wstrzyknąć ją do jałowego pojemnika zawierającego wyliczoną objętość roztworu glukozy (5%, 10% lub 20%) do infuzji.

Do podawania dyspersji produktu AmBisome liposomal w infuzji dożylniej można stosować filtr membranowy, dołączony do zestawu. Przeciętna średnica porów filtra nie powinna być jednak mniejsza niż 1 mikron.

Przykładowe sporządzanie dyspersji produktu AmBisome liposomal do infuzji w dawce 3 mg/kg mc./dobę w 5% roztworze glukozy do infuzji

Masa ciała [kg]	Liczba fiolek	Dawka produktu AmBisome liposomal, którą należy pobrać do dalszego rozcieńczenia [mg]	Objętość rozpuszczonego produktu AmBisome liposomal [ml]*	Sporządzanie roztworu o stężeniu 0,2 mg/ml (rozcieńczenie 1 w 20)		Sporządzanie roztworu o stężeniu 2,0 mg/ml (rozcieńczenie 1 w 2)	
				Potrzebna objętość 5% roztworu glukozy [ml]	Objętość całkowita AmBisome liposomal z 5% roztworem glukozy [ml]	Potrzebna objętość 5% roztworu glukozy [ml]	Objętość całkowita AmBisome liposomal z 5% roztworem glukozy [ml]
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Do jednej fiolek produktu AmBisome liposomal (50 mg) należy dodać 12 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia amfoterycyny B w liposomach, wynoszącego 4 mg/ml.

Częściowo zużytych fiolek nie należy przechowywać w celu ponownego podania pacjentowi.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork
T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8000

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.1998 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.12.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**